bulletin épidémiologique hebdomadaire

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Ministère de l'Emploi

et de la Solidarité

Direction générale de la Santé

BEH

N° 13/1998

31 mars 1998

La tuberculose à bacilles multirésistants en 1995 : p. 53.

ADELF : p. 55.

LE POINT SUR...

27 AVRIL 1998

LA TUBERCULOSE À BACILLES MULTIRÉSISTANTS EN FRANCE EN 1995

J. GROSSET[1], D. TRYSTRAM[1], A.-C. DE BENOIST[1], V. SCHWOEBEL[1], V. VINCENT[2], M.C. GUTIERREZ[2], C. TRUFFOT-PERNOT[1], J. ROBERT[1] et les chefs de laboratoires de bactériologie correspondants du Centre national de référence pour la surveillance de la tuberculose et des infections à mycobactéries atypiques

1. INTRODUCTION

Depuis 1992, le Centre national de référence pour la surveillance de la tuberculose et des infections à mycobactéries atypiques (CNRST) conduit en France, avec le réseau des principaux laboratoires de bactériologie, la surveillance de la tuberculose à bacilles résistants à la fois à l'isoniazide (INH) et à la rifampicine (RMP), dits bacilles multirésistants (MDR). Cette surveillance a pour objet de déterminer la prévalence de la multirésistance en France, d'en suivre l'évolution annuelle, de préciser les caractéristiques des malades qui en sont atteints ainsi que de suggérer les actions à entreprendre pour en réduire l'importance. Depuis 1993, le typage génomique des souches multirésistantes isolées est effectué par le Centre national de référence des mycobactéries (CNRM) afin de détecter une éventuelle transmission interhumaine de ces souches ou une contamination de laboratoire. Les résultats de l'année 1995, quatrième année consécutive de la surveillance, sont présentés ci-dessous.

2. MATÉRIEL ET MÉTHODES

La surveillance a été conduite, comme les années précédentes, par questionnaire postal adressé aux 375 laboratoires du réseau du CNRST. Ces laboratoires, répartis sur tout le territoire français (y compris les DOM), représentent les laboratoires qui assurent la mycobactériologie de tous les centres hospitaliers régionaux et universitaires (CHR-CHU) et de tous les centres hospitaliers généraux (CHG), et comprennent aussi les laboratoires des Instituts Pasteur et du service de santé des Armées ainsi que plusieurs grands laboratoires privés.

Le but du questionnaire a été de relever, d'une manière anonyme, le nombre de malades pour lesquels au moins une souche de bacille tuberculeux a été isolée d'un prélèvement effectué en 1995 et, parmi ces malades, ceux qui étaient porteurs d'une souche multirésistante. Il a été aussi de recueillir des précisions d'ordre bactériologique, clinique et thérapeutique sur les cas de tuberculose à bacilles multirésistants.

On a considéré qu'il s'agissait d'une résistance primaire si, lors du premier isolement de bacilles multirésistants, le malade n'avait jamais été traité auparavant ou était traité depuis moins d'un mois par des antibiotiques antituberculeux, et d'une résistance secondaire, si le malade avait été traité pendant un mois ou plus.

Le typage des souches de *M. tuberculosis* multirésistantes par la méthode de polymorphisme de longueur des fragments de restriction (RFLP) a été effectué par le CNRM et a permis de déterminer les profils de distribution des bandes d'IS6110 des souches et de les comparer [1]. Ceux-ci ont été considérés comme similaires, et donc les souches correspondantes comme pouvant avoir une origine commune, lorsque la distribution des bandes était rigoureusement identique pour les souches contenant 5 bandes ou moins, ou qu'elle ne différait pas de plus de 2 bandes pour les souches contenant plus de 5 bandes.

1. Centre national de référence pour la surveillance de la tuberculose et des infections à mycobactéries atypiques (CNRST), Laboratoire de bactériologie et hygiène, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 75651 Paris Cedex 13.
2. Centre national de référence des mycobactéries (CNRM), Institut Pasteur, 25, rue du Docteur-Roux, 75724 Paris Cedex 15.

3. RÉSULTATS

3.1. Prévalence de la multirésistance

Parmi les 375 laboratoires correspondants du CNRST, 366 ont fourni les informations attendues, soit un taux global de réponse de 97,6 %. Le nombre de malades pour lesquels les laboratoires ont déclaré, durant l'année 1995, une souche de bacille tuberculeux MDR a été de 55 et le nombre total de malades avec au moins une culture positive à bacille tuberculeux a été de 7075.

Parmi les 55 souches MDR déclarées, 14 ont été secondairement écartées : 7 contaminations de culture au laboratoire prouvées par RFLP; 4 déclarées en double par des laboratoires différents; 1 résistante uniquement à l'INH, 1 sensible à INH + RMP et 1 souche de *Mycobacterium kansasii.* Au total, le nombre de cas de tuberculose multirésistante en France en 1995 a donc été de 41 (tabl. 1), soit un taux de prévalence de 0.6 % [intervalle de confiance à 95 % : 0,4-0,8].

La répartition régionale de la multirésistance a été la suivante : Île-de-France, 20 pour 2915 cas de tuberculose bactériologiquement confirmée (0,7 %); Rhône-Alpes, 1 pour 637 (0,15 %); PACA, 4 pour 411 (0,95 %); Nord-Pas-de-Calais, 5 pour 357 (1,4 %); DOM, 5 pour 208 (2,4 %); Aquitaine, 1 pour 274 (0,4 %); Languedoc-Roussillon, 3 pour 194 (1,5 %); Centre, 1 pour 176 (0,6 %); Alsace, 1 pour 156 (0,6 %). Aucun cas de tuberculose MDR n'a été déclaré dans les autres régions (la distribution des cas de tuberculose déclarés dans ces régions est disponible auprès du CNRST).

Tableau 1. – **Nombre de cas de tuberculose à bacilles multirésistants et nombre de cas de tuberculose à culture positive déclarés de 1992 à 1995**

Cas	Nombre de cas déclarés durant les années			
	1992	1993	1994	1995
Multirésistant	48	40	58	41
Total	**8 527**	**8 539**	**7 752**	**7075**
Prévalence, % [IC95]*	0,6 [0,4-0,7]	0,5 [0,3-0,6]	0,7 [0,5-0,9]	0,6 [0,4-0,8]

* IC95 : Intervalle de Confiance à 95 %

3.2. Caractéristiques des malades

Parmi les 41 cas de tuberculose MDR déclarés au CNRST en 1995, 15 avaient déjà été déclarés les années précédentes, 4 en 1992, 7 en 1993, et 4 en 1994, tandis que 26 (63 %) ont fait l'objet d'une première déclaration en 1995 (tabl. 2). Ces derniers se répartissent en 17 déjà traités (65 %) et 9 n'ayant jamais été traités (35 %). Plus des trois quarts des cas de tuberculose MDR (33 sur 41, soit 80 %) avaient une localisation respiratoire isolée (tabl. 3). Parmi les autres malades, 5 avaient une localisation tuberculeuse mixte, respiratoire et extrarespiratoire (1 méningée, 2 péricardiques et 2 ganglionnaires). Enfin, 3 malades avaient une localisation extra-respiratoire isolée (1 ganglionnaire, 1 hépatique et 1 testiculaire). Les cas de multirésistance secondaire étaient distribués dans des classes d'âge plus élevées que les cas de multirésistance primaire mais la différence n'est pas significative. La sérologie VIH était positive dans 5 cas déclarés pour la première fois en 1995 : 3 avaient

La publication d'un article dans le *B.E.H.* n'empêche pas sa publication ailleurs. Les articles sont publiés sous la seule responsabilité de leur(s) auteur(s) et peuvent être reproduits sans copyright avec indication de la source.

Tableau 2. – **Année de première déclaration des cas de tuberculos à bacilles multirésistants de 1992 à 1995**

Cas déclarés		Cas déclarés pour la première fois en			
Année	Nbre	1992	1993	1994	1995
1992.	**48**	**48**			
1993.	**40**	7	**33**		
1994.	**58**	7	7	**44**	
1995.	**41**	4	7	4	**26**

Tableau 3. – **Caractéristiques des 41 cas de tuberculose à bacilles multirésistants aux antibiotiques**

	Total des cas		Cas déclarés pour la première fois en 1995				Cas déjà déclarés en 1992-1994	
			Résistance secondaire		Résistance primaire			
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Localisation tuberculeuse								
– respiratoire seule	33	**81**	12	**70**	8	**89**	13	**87**
– extra-respiratoire.	3	**7**	3	**18**	0	**0**	0	**0**
– mixte.	5	**12**	2	**12**	1	**11**	2	**13**
Résistance associée								
– aucune.	11	**27**	5	**29**	4	**45**	2	**14**
– à SM seule.	17	**41**	7	**41**	4	**45**	6	**40**
– à EMB seul.	6	**15**	2	**12**	0	**0**	4	**26**
– à SM et EMB	7	**17**	3	**18**	1	**10**	3	**20**
Âge								
– < 15 ans.	0	**0**	0	**0**	0	**0**	0	**0**
– 15-24 ans	3	**7**	2	**12**	0	**0**	1	**7**
– 25-34 ans	13	**32**	5	**29**	5	**55**	3	**20**
– 35-44 ans	8	**20**	2	**12**	2	**23**	4	**26**
– 45-64 ans	13	**32**	6	**35**	1	**11**	6	**40**
– ≥ = 65 ans	4	**10**	2	**12**	1	**11**	1	**7**
Pays de naissance								
- France (y compris D.O.M). .	19	**46**	9	**53**	4	**45**	6	**40**
- autre pays.	21	**51**	8*	**47**	5·	**55**	8	**53**
- inconnu	1	**2**					1	**7**
Sérologie VIH								
- positive	5	**12**	2	**12**	3	**33**	0	**0**
- négative	32	**78**	11	**64**	6	**67**	15	**100**
- inconnue.	4	**10**	4	**24**	0	**0**	0	**0**
Total	**41**	**100**	**17**	**100**	**9**	**100**	**15**	**100**

SM = Streptomycine, EMB = Ethambutol
* Pays (nombre de cas) : Congo (2); Zaire (2); Sri Lanka (1); Chine (1); Portugal (1); Saint-Martin (1).
· Pays (nombre de cas) : Maroc (2); Mali (1); Sri Lanka (1); Vietnam (1)

Le professeur J. Grosset, directeur du CNRST, a été responsable de la coordination de l'enquête et de la rédaction de l'article.

Le docteur D. Trystram a été responsable de la validation, de l'analyse des données et de la rédaction de l'article.

A.-C. de Benoist a été responsable de la collection et de la validation des données.

Le docteur V. Schwoebel a été responsable de la coordination de l'enquête. V. Vincent est le directeur du CNRM et a été responsable de l'analyse des souches par RFLP.

M.C. Gutierrez a fait l'analyse des souches par RFLP. C. Truffot-Pernot a été responsable de la collection et de la validation des données.

Le docteur J. Robert a été responsable de l'analyse des données et de la rédaction de l'article.

une localisation respiratoire isolée, 1 une localisation respiratoire et méningée et 1 une localisation hépatique isolée. Parmi ces 5 cas, 2 étaient chez les 17 cas avec MDR secondaire, soit 12 % et 3 chez les 9 cas avec MDR primaire, soit 33 % (p = 0,3). La sérologie VIH était négative dans tous les cas de tuberculose MDR déclarés en 1995 et qui l'avaient déjà été les années précédentes. Les cas de tuberculose MDR primaire ou secondaire étaient dans la moitié des cas nés en France.

Une résistance associée à la streptomycine, à l'éthambutol ou à ces deux antibiotiques était présente dans plus de deux tiers des cas (30 sur 41 soit 73 %). Parmi les cas déclarés pour la première fois en 1995, celle-ci était moins fréquente en cas de résistance primaire (55 %) qu'en cas de résistance secondaire (71 %).

3.3. Typage des souches par la méthode RFLP

Parmi les 26 cas de tuberculose MDR déclarés pour la première fois en 1995, 15 ont eu leur souche de *M. tuberculosis* étudiée par RFLP. Aucune de ces souches n'avait de profil RFLP similaire. Toutefois, deux d'entre elles avaient un profil RFLP similaire à celui de souches MDR isolées durant les années précédentes. Une relation épidémiologique n'a pu être établie que pour un seul des deux couples de malades correspondants (contact familial en 1991).

Parmi les 15 cas de tuberculose MDR déjà déclarés dans les années précédentes, 13 ont eu leur souche de *M. tuberculosis* étudiée par RFLP. Toutes avaient un profil similaire à celui des souches isolées précédemment chez le même malade. De plus, 2 des 13 souches avaient le même profil RFLP et une relation épidémiologique entre les deux malades chez lesquels ces souches avaient été isolées a pu être établie rétrospectivement pour l'année 1992 (fréquentation du même service hospitalier).

4. DISCUSSION

Le taux de 0,6 % de prévalence de la tuberculose MDR en France durant l'année 1995 n'est pas significativement différent de celui des années 1994 (0,7 %), 1993 (0,5 %) ou 1992 (0,6 %). Comparé à celui d'autres pays industrialisés [2], il est du même ordre de grandeur que celui de l'Australie et de la Nouvelle-Zélande (0,7 %); il est un peu inférieur à celui des Pays-Bas (1,1 %), de la République Tchèque (1,2 %), de l'Angleterre et du Pays-de-Galles (1,9 %), de l'Espagne et des États-Unis (2 %) et du Portugal (3,7 %). À l'égard de la multirésistance du bacille tuberculeux, la situation épidémiologique en France est donc rassurante. Toutefois, le constat de la permanence d'un réservoir important de cas de tuberculose MDR bactériologiquement actifs pendant les 4 années de la surveillance est préoccupant. Les 15 cas MDR chroniques déclarés à nouveau en 1995 sont en effet des sources potentielles d'épidémie à bacilles tuberculeux MDR en France. Ce danger n'est pas purement théorique comme le prouve l'étude RFLP des souches des deux malades déclarés en 1995 et qui avaient été en contact durant l'année 1992. À cet égard, il faut rappeler qu'une transmission croisée avait déjà été démontrée en 1994 [3].

La diminution de 9 % observée en 1995, par rapport à 1994 [3], du nombre total de cas de tuberculose à culture positive déclarés par les laboratoires de microbiologie correspondants du CNRST est à rapprocher de la diminution de 6 % du taux d'incidence des cas de tuberculose ayant fait l'objet d'une déclaration obligatoire èn 1995 [4]. Bien que le taux d'incidence de la tuberculose en France soit encore parmi les plus élevés des pays industrialisés, elle suggère que la prise en charge des malades tuberculeux est globalement satisfaisante.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[1] VAN EMBDEN JD., M.D. CAVE, J.T. CRAWFORD, J.W. DALE, K.D. EISENACH, B. GICQUEL, P. HERMANS, C. MARTIN, R. McADAM, T.M. SHINNICK, P. M. SMALL. **Strain identification of *Mycobacterium tuberculosis* by DNA fingerprinting : recommendations for a standardized methodology.** – *J. Clin. Microbiol.,* 1993; 34 : 406-409.

[2] World Health Organisation. Antituberculous drug resistance in the world. – **The WHO/IUATLD Global Project on Antituberculosis Drug Resistance Surveillance.** – WHO ed., 1997.

[3] V. SCHWOEBEL, A -C. DE BENOIST, B. DECLUDT, S. HAEGHEBAERT, V. VINCENT, G. TORREA, C. PERRONNE, J. GROSSET. – **Résultats de la surveillance de la tuberculose à bacilles multirésistants en 1994.** – *BEH,* 1996, n° 8; 33-34

[4] B. DECLUDT, V. VAILLANT. – **Les cas de tuberculose déclarés en France en 1995.** – *BEH,* 1997 (numéro spécial février 1997), 16-19.

ANNONCE

LES RECOMMANDATIONS POUR LA DÉONTOLOGIE ET LES BONNES PRATIQUES EN ÉPIDÉMIOLOGIE DE L'ASSOCIATION DES ÉPIDÉMIOLOGISTES DE LANGUE FRANÇAISE

Marcel Goldberg,

Président de l'ADELF

L'Association des Épidémiologistes de langue française (ADELF), qui regroupe la grande majorité des épidémiologistes français ainsi que des collègues francophones de plusieurs pays, a préparé récemment des « Recommandations pour la déontologie et les bonnes pratiques en épidémiologie ». Diverses raisons ont poussé l'ADELF a entreprendre ce projet : place grandissante de l'épidémiologie dans la décision publique et privée, multiplication rapide du nombre d'épidémiologistes professionnels dans des structures variées hors du monde de la recherche académique, controverses de plus en plus fréquentes et souvent médiatisées à propros des résultats épidémiologiques, etc.

Dans ce contexte changeant, il a semblé nécessaire de fournir un texte fixant des références acceptées par la communauté des épidémiologistes et qui peuvent constituer des arguments opposables à leurs divers interlocuteurs, habituellement peu familiers avec les méthodes, les pratiques professionnelles et les contraintes techniques, juridiques et déontologiques de l'épidémiologie : financeurs, employeurs, cliniciens, pouvoirs publics, etc.

Les Recommandations de l'ADELF concernant deux grands domaines complémentaires : la déontologie professionnelle (et non l'éthique), et les bonnes pratiques professionnelles.

Concernant la déontologie, les Recommandations rappellent les droits et les devoirs des épidémiologistes, dans le domaine du choix des études à entreprendre, du respect des personnes et des collectivités où les enquêtes prennent place, de la façon de rapporter les résultats; les éléments déterminants concernent la nécessité du respect de l'indépendance de l'épidémiologiste, et l'obligation de diffusion des résultats des études épidémiologiques.

Concernant les bonnes pratiques, les Recommandations rappellent l'absolue nécessité de respect des droits des sujets inclus dans les enquêtes, de la validation éthique et scientifique préalable à la mise en place des études épidémiologiques, du respect des protocoles de recherche, du contrôle de la qualité des données et des analyses, de la répartition des responsabilités au sein de l'équipes épidémiologique et des partenaires de celle-ci, des précautions à prendre pour assurer l'intégrité des données. D'autres aspects concernant des difficultés éventuelles sont également abordés dans les Recommandations : propriété des données, contestation des résultats et re-analyse d'une étude, changements de responsabilités, modification du protocole initial, arrêt d'une étude, etc.

Une première version des Recommandations a été envoyée en janvier 1998 aux adhérents de l'ADELF, ainsi qu'à ceux d'autres associations françaises d'épidémiologistes : ADEREST, AEEMA, EPITER. Une enquête par questionnaire sera réalisée au printemps 1998 auprès des destinataires de ce document. Elle servira à recueillir les commentaires de chacun, et un processus d'adoption définitive des Recommandations, après modifications éventuelles, sera organisé au sein de chaque association; pour l'ADELF, c'est à l'occasion du prochain Congrès de l'ADELF à Bordeaux (septembre 1998) que le texte actuel sera de nouveau discuté.

Pour ceux qui n'auraient pas reçu la version actuelle des Recommandations, ou qui souhaitent des exemplaires supplémentaires, il suffit d'écrire à :

ADELF
c/o INSERM Unité 88, 14, rue du Val-dOsne
F-94415 Saint-Maurice CEDEX

Cas déclarés pour certaines maladies transmissibles

Données provisoires non validées

Semaine du 9 au 15 mars 1998

RÉGIONS	DÉPARTEMENTS	POPULATION EN 1995	Typho./Paratypho.	SIDA	Méningite à méningocoques	Brucellose	Tétanos	Tuberculose	T.I.A.C.	Botulisme	Légionellose	Poliomyélite
ALSACE	67 Rhin (Bas-)	994 100					Non reçu					
	68 Rhin (Haut-)	695 700					Non reçu					
	Total	**1 689 800**										
AQUITAINE	24 Dordogne	388 700						1				
	33 Gironde	1 263 500		1								
	40 Landes	318 300										
	47 Lot-et-Garonne	303 600						1				
	64 Pyrénées-Atlant.	592 200		1	1			1				
	Total	**2 866 300**		**2**	**1**			**3**				
AUVERGNE	03 Allier	352 500									1	
	15 Cantal	155 200										
	43 Loire (Haute-)	206 600										
	63 Puy-de-Dôme	601 100			1			1				
	Total	**1 315 400**			**1**			**1**			**1**	
BOURGOGNE	21 Côte-d'Or	507 300					Non reçu					
	58 Nièvre	230 400		1				1				
	71 Saône-et-Loire	554 800					Non reçu					
	89 Yonne	331 400										
	Total	**1 623 900**		**1**				**1**				
BRETAGNE	22 Côtes-d'Armor	536 600						2				
	29 Finistère	840 600					Non reçu					
	35 Ille-et-Vilaine	836 700					Non reçu					
	56 Morbihan	633 000										
	Total	**2 846 900**						**2**				
CENTRE	18 Cher	321 100					Non reçu					
	28 Eure-et-Loir	410 000					Non reçu					
	36 Indre	234 400					Non reçu					
	37 Indre-et-Loire	545 800					Non reçu					
	41 Loir-et-Cher	312 500						1	1			
	45 Loiret	609 300										
	Total	**2 433 100**						**1**	**1**			
CHAMPAGNE-ARDENNE	08 Ardennes	292 000					Non reçu					
	10 Aube	293 100						2				
	51 Marne	567 300										
	52 Marne (Haute-)	200 100					Non reçu					
	Total	**1 352 500**						**2**				
CORSE	2 A Corse-du-Sud	124 400					Non reçu					
	2 B Corse (Haute-)	135 300					Non reçu					
	Total	**259 700**										
FRANCHE-COMTÉ	25 Doubs	494 100			1							
	39 Jura	252 100					Non reçu					
	70 Saône (Haute-)	229 900										
	90 Terr. de Belfort	137 100										
	Total	**1 113 200**			**1**							
ÎLE-DE-FRANCE	75 Paris (Ville)	2 130 900		8								
	77 Seine-et-Marne	1 179 300			1			4				
	78 Yvelines	1 367 700						2				
	91 Essonne	1 145 900		1				7				
	92 Hauts-de-Seine	1 405 300					Non reçu					
	93 Seine-St-Denis	1 405 500					Non reçu					
	94 Val-de-Marne	1 234 700						1	1			
	95 Val-d'Oise	1 108 400					Non reçu					
	Total	**10 977 700**		**9**	**1**			**14**	**1**			
LANGUEDOC-ROUSSILLON	11 Aude	305 300		1								
	30 Gard	607 100					Non reçu					
	34 Hérault	859 900		2	4			4			1	
	48 Lozère	72 800					Non reçu					
	66 Pyrénées-Orient.	376 200		2								
	Total	**2 221 300**		**5**	**1**			**4**			**1**	
FRANCE OUTRE-MER	971 Guadeloupe	417 000					Non reçu					
	972 Martinique	384 000					Non reçu					
	973 Guyane	146 000					Non reçu					
	974 Réunion	654 000						5				
	Total	**1 601 000**						**5**				

RÉGIONS	DÉPARTEMENTS	POPULATION EN 1995	Typho./Paratypho.	SIDA	Méningite à méningocoques	Brucellose	Tétanos	Tuberculose	T.I.A.C.	Botulisme	Légionellose	Poliomyélite
LIMOUSIN	19 Corrèze	236 300					Non reçu					
	23 Creuse	127 100					Non reçu					
	87 Vienne (Haute-)	355 500										
	Total	**718 900**										
LORRAINE	54 Meurthe-et-Mos.	716 200			1			1				
	55 Meuse	194 000										
	57 Moselle	1 015 900						2	1			
	88 Vosges	385 400										
	Total	**2 311 500**			**1**			**3**	**1**			
MIDI-PYRÉNÉES	09 Ariège	136 600					Non reçu					
	12 Aveyron	266 700										
	31 Garonne (Hte-)	990 700						1			1	
	32 Gers	172 300										
	46 Lot	157 000					Non reçu					
	65 Pyrénées (Htes-)	224 000					Non reçu					
	81 Tarn	341 700					Non reçu					
	82 Tarn-et-Gar.	205 200			1							
	Total	**2 494 200**			**1**			**1**			**1**	
NORD-PAS-DE-CALAIS	59 Nord	2 556 800					Non reçu					
	62 Pas-de-Calais	1 438 000			1			2				
	Total	**3 994 800**			**1**			**2**				
NORMANDIE (BASSE-)	14 Calvados	633 800		6								
	50 Manche	484 100			1							
	61 Orne	294 700			1							
	Total	**1 412 600**		**6**	**2**							
NORMANDIE (HAUTE-)	27 Eure	535 400										
	76 Seine-Maritime	1 241 500		1				2				
	Total	**1 776 900**		**1**				**2**				
PAYS DE LA LOIRE	44 Loire-Atlant.	1 089 400										
	49 Maine-et-Loire	721 200						3	2			
	53 Mayenne	281 900		1				1				
	72 Sarthe	521 600										
	85 Vendée	525 700						3				
	Total	**3 139 800**		**1**				**7**	**2**			
PICARDIE	02 Aisne	539 500										
	60 Oise	760 700						2				
	80 Somme	553 100						1				
	Total	**1 855 300**						**3**				
POITOU-CHARENTES	16 Charente	341 200		1					1			
	17 Charente-Mar.	540 700		1								
	79 Sèvres (Deux-)	346 800			1							
	86 Vienne	390 400					Non reçu					
	Total	**1 619 100**		**2**	**1**				**1**			
PROVENCE-ALPES-CÔTE D'AZUR	04 Alpes-Hte-Prov.	138 800										
	05 Alpes (Hautes-)	118 8000					Non reçu					
	06 Alpes-Marit.	1 011 100	1	2	1							
	13 B.-du-Rhône	1 797 000		1				2				
	83 Var	872 900						2				
	84 Vaucluse	489 600		6	1							
	Total	**4 428 200**	**1**	**9**	**2**			**4**				
RHÔNE-ALPES	01 Ain	500 400										
	07 Ardèche	282 900					Non reçu					
	26 Drôme	426 800		1				1				
	38 Isère	1 064 600						5				
	42 Loire	748 500						1				
	69 Rhône	1 561 900		5	1			5	1		1	
	73 Savoie	366 800		2								
	74 Savoie (Haute-)	617 300			1			1				
	Total	**5 569 200**		**9**	**2**			**13**	**1**		**1**	
TOTAL DE LA SEMAINE FRANCE MÉTROPOLITAINE			**1**	**45**	**15**			**63**	**7**		**4**	
FRANCE MÉTROPOLITAINE TOTAL : 59 631 300	**11 premières semaines de 1998**		**15**	**449**	**93**	**9**	**4**	**1224**	**42**	**2**	**46**	
	11 premières semaines de 1997		**18**	**733**	**122**	**18**	**1**	**1411**	**57**		**14**	

Directeur de la publication : Pr J. MENARD – **Rédacteur en chef :** Pr Élisabeth BOUVET **Rédaction :** Drs Jean-Baptiste BRUNET, Sophie FEGUEUX, Corinne LEGOASTER, Agnès LEPOUTRE, Martine LEQUELLEC-NATHAN, Florence LOT, Vincent PIERRE, Isabelle REBIERE, Véronique VAILLANT. **Administration :** M. André CHAUVIN – **Secrétariat :** Mme Hortense PINVILLE Direction générale de la Santé – Sous-direction de la Veille sanitaire Bureau VS 2 : 1, place de Fontenoy, 75350 Paris 07 SP Tél. : 01 40 56 40 95 – N° CPP : 2015 AD – N° INPI : 1 732 278 – ISSN 0245-7466

Diffusion : LA DOCUMENTATION FRANÇAISE — Service abonnements
124, rue Henri-Barbusse, 93308 AUBERVILLIERS CEDEX (France)
Tél. : 01 48 39 56 00 – Télécopie : 01 48 39 56 01
Tarif 1998 – France : 300 FF TTC, Europe (U.E.) : 335 FF TTC, Europe (hors U.E.) et Maghreb : 328,11 FF HT
DOM/TOM et Pays R.P. (Régime Particulier : Pays de la Zone francophone de l'Afrique [hors Maghreb] et de l'Océan Indien), avion économique : 325 FF HT; suppl. par avion rapide : 25 FF HT
Autres pays, avion économique : 345 FF HT; suppl. par avion rapide : 25 FF HT.

8 002183 1 ▶6
IMPRIMERIE NATIONALE